



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets⁴ : A61K 31/57, 31/135 // (A61K 31/57 A61K 31:135)	A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 85/ 03228 (43) Date de publication internationale: 1er août 1985 (01.08.85)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/EP84/00436 (22) Date de dépôt international: 21 décembre 1984 (21.12.84) (31) Numéro de la demande prioritaire: 84/00927 (32) Date de priorité: 20 janvier 1984 (20.01.84) (33) Pays de priorité: FR (71)(72) Déposants et inventeurs: MAUVAIS-JARVIS, Pierre [FR/FR]; 12 Parc de Béarn, F-92210 Saint-Cloud (FR). KUTTENN, Frédérique [FR/FR]; 6, Avenue des Gobelins, F-75005 Paris (FR). (74) Mandataires: VAN MALDEREN, Michel etc.; Freylin- ger & Associés, 22 avenue J.S. Bach (Bte 43), B-1080 Bruxelles (BE).		(81) Etats désignés: AT (brevet européen), BE (brevet euro- péen), CH (brevet européen), DE (brevet européen), DK, FR (brevet européen), GB (brevet européen), JP, LU (brevet européen), NL (brevet européen), SE (bre- vet européen), US. Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale.</i> <i>Avant l'expiration du délai prévu pour la modification</i> <i>des revendications, sera republiée si de telles modifica-</i> <i>tions sont reçues.</i>
(54) Title: ANTI-OESTROGEN DRUG FOR PERCUTANEOUS ADMINISTRATION (54) Titre: MEDICAMENT ANTIOESTROGENE POUR ADMINISTRATION PERCUTANEE (57) Abstract <p>Anti-oestrogen drug of which the active product is comprised of 1 (p-β-dimethylaminoethoxyphenyl) trans-1-(p-hydroxyphenyl)-2-phenylbut-1-ene, and presented as a gel of the hydroalcoholic type which is percutaneously administrable. The above-mentioned active product may be associated to the progesterone. It is used for the treatment of breast affections, particularly benign cancerous affections of the breast.</p> (57) Abrégé <p>Médicament antioestrogène, dont le produit actif est constitué par le 1(p-β-diméthylaminoéthoxyphényl)trans-1-(p-hydroxyphényl)-2-phénylbut-1-ène, et présenté en un gel du type hydro-alcoolique administrable par voie percutanée. Le produit actif précité peut être associé à la progestérone. Il est utilisé pour le traitement d'affections du sein, en particulier affections cancéreuses bénignes du sein.</p>		

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Antriche	GA	Gabon	MR	Mauritanie
AU	Australie	GB	Royaume-Uni	MW	Malawi
BB	Barbade	HU	Hongrie	NL	Pays-Bas
BE	Belgique	IT	Italie	NO	Norvège
BG	Bulgarie	JP	Japon	RO	Roumanie
BR	Brésil	KP	République populaire démocratique de Corée	SD	Soudan
CF	République Centrafricaine	KR	République de Corée	SE	Suède
CG	Congo	LI	Liechtenstein	SN	Sénégal
CH	Suisse	LK	Sri Lanka	SU	Union soviétique
CM	Cameroun	LU	Luxembourg	TD	Tchad
DE	Allemagne, République fédérale d'	MC	Monaco	TG	Togo
DK	Danemark	MG	Madagascar	US	Etats-Unis d'Amérique
FI	Finlande	ML	Mali		
FR	France				

¹
MÉDICAMENT ANTIOESTROGÈNE POUR ADMINISTRATION
PERCUTANÉE.

La présente invention concerne un médicament antioestrogène, applicable notamment au traitement de certaines formes de tumeurs, en particulier de la glande mammaire dans ses formes hormonodépendantes.

On connaît à l'heure actuelle un antioestrogène administrable par voie orale, dit tamoxifène, et constitué par le 1(p-β-diméthylaminoéthoxyphényl)-trans-1,2-diphénylbut-1-ène, qui est commercialisé sous l'appellation "Nolvadex". Toutefois, pour obtenir une activité antioestrogène au niveau des récepteurs oestrogéniques, notamment de la glande mammaire, l'administration per os de 10 à 30 mg par jour de ce composé est nécessaire, ce qui entraîne des effets secondaires nuisibles, notamment une stimulation paradoxale des ovaires. Ces derniers effets limitent dans une large mesure l'utilisation du tamoxifène.

On a montré en outre que le tamoxifène administré par voie orale se transforme lors de son passage hépatique en de nombreux métabolites dont le 1-(p-β-diméthylamino-éthoxyphényl)-trans-1-(p-hydroxyphénylbut-1-ène, ou 4-hydroxytamoxifène, qui est la forme active du produit au niveau moléculaire. En revanche, ce dérivé 4-hydroxy directement administré par voie orale serait plus vite dégradé que le tamoxifène, d'où l'inutilité de son administration par cette voie. Or, on sait également que le dérivé 4-hydroxy est de vingt à cent fois plus actif que le tamoxifène en tant qu'antioestrogène au niveau des récepteurs oestrogéniques. Toutefois, l'administration orale ou parentérale autre que percutanée aboutit à une diffusion de ce produit dans tout l'organisme, entraînant - entre autre - une stimulation paradoxale nocive des ovaires.

On a d'ailleurs décrit le dérivé 4-hydroxytamoxifène en tant qu'agent antioestrogène en vue de son administration par voie orale ou éventuellement parentérale,

limitée elle-même à l'injection. Comme mentionné ci-dessus, l'administration orale paraît d'une efficacité restreinte due à la destruction du composé lui-même par l'intermédiaire du foie, tandis que l'injection, conduisant à l'introduction dudit composé dans la circulation sanguine, peut induire les actions ovariennes nocives précédemment indiquées, par effet systémique.

Le document : CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 96, no. 9, 1er mars 1982, page 29, résumé 62664k, COLUMBUS, OHIO (US), & Eur. J. Cancer Clin. Oncol. 1981, 17(9), 1063-5, M. SLUYSER et al. : "Effect of monihydroxytamoxifen on mouse mammary tumors", : décrit les propriétés du monohydroxytamoxifène, sans préciser la forme cis ou trans, et dans le cadre d'une administration en pastille sous la peau et donc non percutanée.

Les travaux des demandeurs axés depuis 15 ans sur le métabolisme des stéroïdes hormonaux administrés en solution alcoolique par voie percutanée ont permis de démontrer (Journal of Clinical Investigation (USA) 1970, 49 : 31) que la voie d'administration percutanée des stéroïdes à demi-vie courte permettait un accès direct à l'organe cible alors que l'administration orale ou même intra-veineuse du même stéroïde privilégiait son catabolisme hépatique aux dépens de sa concentration efficace au niveau des tissus récepteurs. Le court-circuit hépatique ainsi réalisé a été démontré en premier lieu pour la testostérone (Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism (USA) 1969, 29 : 437) puis ensuite pour la progestérone (Journal of Clinical Endocrinology (USA) 1969, 29 : 1590 et 1974, 38 : 142 et brevet FR-A-2515041). Dans le cas de la progestérone on a pu démontrer que l'administration de ce stéroïde en solution alcoolique ou en gel hydroalcoolique à 60% permettait une rétention locorégionale de 48 heures du composé ayant franchi la barrière cutanée (10%). Par contre par voie orale 90% de la dose administrée est détruite dès le premier passage hépatique.

Les demandeurs ont donc été amenés dans leur travaux à essayer l'administration du dérivé 4-hydroxytamoxifène par voie percutanée afin d'éviter tout effet systémique et ils ont été surpris de constater qu'en solution alcoolique à 60%, ce composé appliqué sur la peau recouvrant des tumeurs mammaires cancéreuses s'est révélé capable de passer la barrière cutanée et d'être capté sur les molécules réceptrices de ces tumeurs. Les demandeurs ont par contre constaté que le tamoxifène ne peut être activé en son dérivé 4-hydroxy par voie percutanée, car le sein ne dispose pas comme le foie des enzymes nécessaires à la transformation.

Le médicament antioestrogène selon l'invention, dérivant du tamoxifène, dont le produit actif est constitué par le 1-(p- β -diméthylaminoéthoxyphényl)-trans-1-(p-hydroxyphényl)-2-phénylbut-1-ène dit 4-hydroxytamoxifène est présenté en un gel hydroalcoolique administrable par voie percutanée, de préférence locorégionale, et pharmacologiquement acceptable.

Il est notoirement admis que le 4-hydroxytamoxifène possède - outre sa propriété de bloquer le site hormonal du récepteur des oestrogènes (action antioestrogène) - une action stimulante sur les récepteurs d'une autre hormone impliquée dans la bonne qualité trophique du sein : la progestérone. En conséquence, les demandeurs ont vérifié que l'administration concomitante par voie percutanée de 4-hydroxytamoxifène et de progestérone permet trois actions complémentaires et synergiques :

- une action antioestrogène
- la stimulation du récepteur de la progestérone
- l'occupation du récepteur de la progestérone par son hormone, ce qui amplifie son activité.

En effet, la progestérone se lie à son propre récepteur qu'elle active. Ainsi est réalisée une synergie d'action, car progestérone et oestrogène sont antagonistes au niveau de leurs organes cibles.

Le franchissement de la barrière cutanée par le 4-hydroxytamoxifène a été mis en évidence en utilisant des doses traceuses de 4-hydroxytamoxifène tritié appliqué en solution alcoolique 24 heures avant l'ablation de
05 seins cancéreux. Les études effectuées en laboratoire ont démontré que le 4-hydroxytamoxifène était retrouvé sous sa forme originelle au niveau des structures protéiques correspondant à des récepteurs hormonaux. Il est donc capable d'avoir à ce niveau une activité antioes-
10 trogène. Une faible partie de la radioactivité est métabolisée en produits non identifiés (3%). Parallèlement, l'on a appliqué sur la peau d'un sujet sain ce même produit sous forme radioactive et l'on a calculé la radioactivité retrouvée dans les urines dans les 15 jours
15 suivant l'administration du produit. Le taux d'élimination urinaire montre une destruction faible et progressive du produit. Dans le sang circulant, seulement des traces du produit sont décelables- il n'y a donc pas d'accumulation. Ce n'est que secondairement qu'il at-
20 teint le foie où il est inactivé.

Au cours d'une autre expérience, des doses traceuses de progestérone tritiée furent administrées dans les mêmes conditions que le 4-hydroxytamoxifène. La progestérone a été retrouvée là encore sous sa forme origi-
25 nelle en partie liée aux récepteurs de la progestérone, en partie métabolisée. Dans le sang, aucune radioactivité ne circule ; dans les urines, différents métabolites de la progestérone sont retrouvés dans les 56 heures suivant l'expérience. On peut conclure que la progesté-
30 rone est captée par des récepteurs spécifiques et qu'elle est inactivée en majeure partie in situ.

Le fait que le 4-hydroxytamoxifène et la progestérone soient solubles dans l'alcool et absorbables par la peau permet la présentation en un gel alcoolique
35 adapté à l'administration par voie percutanée, les travaux des demandeurs faisant apparaître un coefficient d'absorption cutanée de 10% pour la progestérone et voi-

5

sin de 1% pour le 4-hydroxytamoxifène. De manière connue en soi, le gel alcoolique comporte, outre la progestérone et le 4-hydroxytamoxifène, divers excipients nécessaires au conditionnement et permettant la pénétration percutanée, notamment du "Carbopol"^(R), de l'alcool éthylique et de l'eau. Les doses quotidiennes de produit à administrer sont faciles à calculer en fonction des coefficients d'absorption des médicaments et des doses que l'on veut obtenir pour le 4-hydroxytamoxifène et la progestérone au niveau de leurs molécules réceptrices.

On donne ci-après, à titre d'exemple nullement limitatif, une formulation d'un gel conforme à l'invention pour administration percutanée :

	Progestérone	1,5 g
15	4-hydroxytamoxifène	0,15 g
	"Carbopol 934" ^(R)	1 g
	Triéthanolamine	1,5 g
	Alcool éthylique à 95°	50 ml
	Eau . gsp	100 g
20	(Le "Carbopol 934" ^(R) est un polymère carboxyvinyle à groupes carboxyliques actifs, contribuant à former avec les amines des émulsions stables).	

Ces produits, administrés par voie percutanée sur le sein, se concentrent électivement dans la glande mammaire et sont ensuite éliminés dans les humeurs à des taux infimes. L'effet obtenu est à l'inverse de ce que l'on observe en cas d'administration digestive où il faut obtenir une forte concentration plasmatique afin d'avoir une faible concentration locale. Dans le cas de l'administration percutanée, les taux sont maxima, près du site d'administration, minima dans la circulation sanguine et le foie. Cette technique répond donc à la demande posée : médication locorégionale antioestrogénique dans un but éventuel de traitement (maladie du sein) et ce sans effets secondaires nocifs.

La technique d'administration locorégionale 4-hydroxytamoxifène/progestérone est donc adaptée de telle

façon qu'elle réalise une optimisation des effets d'un antioestrogène sur un organe cible spécifique. Aucune autre médication ne répond à ces normes : la progestérone ne peut en effet être utilisée par voie orale car elle
05 est totalement détruite lors de son passage par le foie.

L'association : 4-hydroxytamoxifène/progestérone est capable in vitro de bloquer l'activité des oestrogènes facteurs de multiplication cellulaire et en même temps d'améliorer l'activité de la progestérone : ce
10 sont là des actions de synergie et complémentaires que ne réalisent pas d'administration isolée de chacun des constituants de la formulation en gel mentionné ci-dessus.

La préparation du 4-hydroxytamoxifène est connue
15 en soi et peut par exemple être réalisée selon la synthèse décrite par Robertson et Katzenellenbogen (J. Org. Chem. 1982, 47, 2387 et J. Steroid. Biochem. 1982, 16, 1) modifiée, qui a lieu en plusieurs étapes :

1) Réaction entre le 4-(β -diméthylaminoéthoxy)-
20 α -éthylldésoxybenzoïne et du bromure de p-(2-tétrahydropyranyloxy)-phénylmagnésium;

2) par ailleurs, formation de 1-(4-hydroxyphényl)-2-phényl-1-butanone par hydroxylation de 1,2-diphényl-1-butanone;

25 3) La réaction entre les produits (1) et (2) aboutit à la formation de :

1-(p- β -diméthylaminoéthoxy-phényl)-1-[(p-2-tétrahydropyranyloxy)phényl]-2-phénylbutane-1-ol;

30 4) La déshydratation par méthanol-acide chlorhydrique produit le 1-(p- β -diméthylaminoéthoxy-phényl)-1-[p-hydroxyphényl]-2-phénylbutène-1=4-OH-tamoxifène, mélange des isomères cis et trans.

5) Séparation des isomères cis et trans par chromatographie et cristallisation à activité spécifique
35 constante.

Le médicament décrit trouve son application dans le traitement d'affections du sein, en particulier d'aff-

7
fections bénignes voire concréreuses du sein.

Il est bien entendu que la présente invention n'a
été décrite qu'à titre explicatif mais nullement limita-
tif et qu'on pourra y apporter toute modification utile
05 sans sortir de son cadre.

8

REVENDEICATIONS

1. Médicament antioestrogène, dont le produit actif est constitué par le 1(p- β -diméthylaminoéthoxyphényl)trans-1-(p-hydroxyphényl)-2-phénylbut-1-ène, caracté-
05 térisé par le fait qu'il est présenté en un gel du type hydro-alcoolique administrable par voie percutanée.
2. Médicament selon la revendication 1, caracté-
10 risé par le fait que le gel comprend des excipients tels que polymère carboxyvinyle, triéthanolamine, éthanol et eau.
3. Médicament selon l'une des revendication 1 ou 2, caractérisé par le fait qu'il est en outre associé à la progestérone conférant un effet de synergie, et présenté en un gel hydro-alcoolique administrable par voie
15 percutanée.
4. Médicament selon la revendication 3, caracté-
risé par le fait que dans sa formulation le rapport du produit actif à la progestérone est d'environ 1 à 10.
5. Médicament selon la revendication 3 ou 4 ca-
20 ractérisé en ce que dans sa formulation le rapport du produit actif à la progestérone est fonction des doses choisies pour leurs molécules réceptrices respectives.
6. Médicament selon l'une quelconque des revendication 1 à 5 caractérisé en ce qu'il est destiné à une
25 application locorégionale.
7. Médicament selon la revendication 6 caractérisé en ce qu'il est destiné au traitement des affections du sein en particulier d'affections bénignes voire cancéreuses du sein.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 84/00436

I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (If several classification symbols apply, indicate all) * According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC Int.Cl. ⁴ : A61 K 31/57; A 61 K 31/135// (A 61 K 31/57, 31/135)														
II. FIELDS SEARCHED <div style="text-align: center; border-top: 1px solid black; border-bottom: 1px solid black; margin: 5px 0;">Minimum Documentation Searched ⁴</div> <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <th style="width: 25%; border-bottom: 1px solid black;">Classification System</th> <th style="border-bottom: 1px solid black;">Classification Symbols</th> </tr> <tr> <td style="text-align: center; padding: 5px;">Int.Cl.⁴</td> <td style="text-align: center; padding: 5px;">A 61 K</td> </tr> </table> <div style="text-align: center; border-top: 1px solid black; border-bottom: 1px solid black; margin: 5px 0;">Documentation Searched other than Minimum Documentation to the extent that such Documents are included in the Fields Searched ⁴</div>			Classification System	Classification Symbols	Int.Cl. ⁴	A 61 K								
Classification System	Classification Symbols													
Int.Cl. ⁴	A 61 K													
III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT ¹⁴ <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <th style="width: 10%; border-bottom: 1px solid black;">Category ⁶</th> <th style="border-bottom: 1px solid black;">Citation of Document, ¹⁵ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹⁷</th> <th style="width: 10%; border-bottom: 1px solid black;">Relevant to Claim No. ¹⁸</th> </tr> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">A</td> <td style="padding: 5px;">Chemical Abstracts, vol. 96, no. 9, 1st March 1982, Columbus, Ohio (US) M.SLUYSER: "Effect of monohydroxy-tamoxifen on Mouse mammary tumors:"; see page 29, column 2, abstract 62664k & Eur. J.Cancer Clin. Oncol. 1981, 17 (9), 1063-5 (Cited in the application)</td> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">1-7</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">A</td> <td style="padding: 5px;">FR, A, 2515041 (BESINS, J.L.A.) 29 April 1983, see page 4, lines 1-12; claims 1-4 (Cited in the application)</td> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">1-7</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">A</td> <td style="padding: 5px;">Chemical Abstracts, vol.85, no. 3, 19 July 1976, Columbus, Ohio (US) S.SEKIYA: "The combined effect of nonsteroidal antiestrogens and sex steroids on the growth of rat uterine adenocarcinoma cells in tissue culture"; see page 81, columns 1,2, abstract 14290m, & Br.J. Obstet. Gynaecol. 1976 83(3) 183-86</td> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">1-7</td> </tr> </table>			Category ⁶	Citation of Document, ¹⁵ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹⁷	Relevant to Claim No. ¹⁸	A	Chemical Abstracts, vol. 96, no. 9, 1st March 1982, Columbus, Ohio (US) M.SLUYSER: "Effect of monohydroxy-tamoxifen on Mouse mammary tumors:"; see page 29, column 2, abstract 62664k & Eur. J.Cancer Clin. Oncol. 1981, 17 (9), 1063-5 (Cited in the application)	1-7	A	FR, A, 2515041 (BESINS, J.L.A.) 29 April 1983, see page 4, lines 1-12; claims 1-4 (Cited in the application)	1-7	A	Chemical Abstracts, vol.85, no. 3, 19 July 1976, Columbus, Ohio (US) S.SEKIYA: "The combined effect of nonsteroidal antiestrogens and sex steroids on the growth of rat uterine adenocarcinoma cells in tissue culture"; see page 81, columns 1,2, abstract 14290m, & Br.J. Obstet. Gynaecol. 1976 83(3) 183-86	1-7
Category ⁶	Citation of Document, ¹⁵ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹⁷	Relevant to Claim No. ¹⁸												
A	Chemical Abstracts, vol. 96, no. 9, 1st March 1982, Columbus, Ohio (US) M.SLUYSER: "Effect of monohydroxy-tamoxifen on Mouse mammary tumors:"; see page 29, column 2, abstract 62664k & Eur. J.Cancer Clin. Oncol. 1981, 17 (9), 1063-5 (Cited in the application)	1-7												
A	FR, A, 2515041 (BESINS, J.L.A.) 29 April 1983, see page 4, lines 1-12; claims 1-4 (Cited in the application)	1-7												
A	Chemical Abstracts, vol.85, no. 3, 19 July 1976, Columbus, Ohio (US) S.SEKIYA: "The combined effect of nonsteroidal antiestrogens and sex steroids on the growth of rat uterine adenocarcinoma cells in tissue culture"; see page 81, columns 1,2, abstract 14290m, & Br.J. Obstet. Gynaecol. 1976 83(3) 183-86	1-7												
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p>¹⁶ Special categories of cited documents: ¹⁵</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> </div> <div style="width: 45%;"> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step</p> <p>"Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>"A" document member of the same patent family</p> </div> </div>														
IV. CERTIFICATION <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%; border-bottom: 1px solid black; padding: 5px;"> Date of the Actual Completion of the International Search ¹ 25 April 1985 (25.04.85) </td> <td style="width: 50%; border-bottom: 1px solid black; padding: 5px;"> Date of Mailing of this International Search Report ² 31 May 1985 (31.05.85) </td> </tr> <tr> <td style="border-bottom: 1px solid black; padding: 5px;"> International Searching Authority ³ European Patent Office </td> <td style="border-bottom: 1px solid black; padding: 5px;"> Signature of Authorized Officer ²⁰ </td> </tr> </table>			Date of the Actual Completion of the International Search ¹ 25 April 1985 (25.04.85)	Date of Mailing of this International Search Report ² 31 May 1985 (31.05.85)	International Searching Authority ³ European Patent Office	Signature of Authorized Officer ²⁰								
Date of the Actual Completion of the International Search ¹ 25 April 1985 (25.04.85)	Date of Mailing of this International Search Report ² 31 May 1985 (31.05.85)													
International Searching Authority ³ European Patent Office	Signature of Authorized Officer ²⁰													

ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT ON

INTERNATIONAL APPLICATION NO.

PCT/EP 8400436 (SA 8570)

This Annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The members are as contained in the European Patent Office EDP file on 22/05/85

The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
FR-A- 2515041	29/04/83	GB-A- 2109231	02/06/83
		DE-A- 3238984	05/05/83

For more details about this annex :

see Official Journal of the European Patent Office, No. 12/82

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale N° PCT/EP 84/00436

I. CLASSEMENT DE L'INVENTION (si plusieurs symboles de classification sont applicables, les indiquer tous) *		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB		
CIB ⁴ : A 61 K 31/57; A 61 K 31/135// (A 61 K 31/57, 31/135)		
II. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTÉ		
Documentation minimale consultée *		
Système de classification	Symboles de classification	
CIB ⁴	A 61 K	
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où de tels documents font partie des domaines sur lesquels la recherche a porté *		
III. DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS ¹⁰		
Catégorie *	Identification des documents cités, ¹¹ avec indication, si nécessaire, des passages pertinents ¹²	N° des revendications visées ¹³
A	Chemical Abstracts, volume 96, no. 9, 1er mars 1982, Columbus, Ohio (US) M. SLUYSER: "Effect of monohydroxy-tamoxifen on Mouse mammary tumors", voir page 29, colonne 2, abrégé 62664k, & Eur.J.Cancer Clin.Oncol.1981, 17(9), 1063-5 (cité dans la demande)	1-7
A	FR, A, 2515041 (BESINS, J.L.A.) 29 avril 1983, voir page 4, lignes 1-12; revendications 1-4 (cité dans la demande)	1-7
A	Chemical Abstracts, volume 85, no. 3, 19 juillet 1976, Columbus, Ohio (US) S. SEKIYA: "The combined effect of nonsteroidal antiestrogens and sex steroids on the growth of rat uterine adenocarcinoma cells in tissue culture" voir page 81, colonne 1,2, abrégé 14290m, & Br.J.Obstet.Gynaecol. 1976	
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 48%;"> <p>* Catégories spéciales de documents cités: ¹¹</p> <p>« A » document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent</p> <p>« E » document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date</p> <p>« L » document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)</p> <p>« O » document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens</p> <p>« P » document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée</p> </div> <div style="width: 48%;"> <p>« T » document ultérieur publié postérieurement à la date de dépôt international ou à la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention</p> <p>« X » document particulièrement pertinent: l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive</p> <p>« Y » document particulièrement pertinent: l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier.</p> <p>« & » document qui fait partie de la même famille de brevets</p> </div> </div>		
IV. CERTIFICATION		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée	Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale	
25 avril 1985	31 MAI 1985	
Administration chargée de la recherche internationale	Signature du fonctionnaire autorisé	
OFFICE EUROPEEN DES BREVETS	G.L.M. Kruidenberg	

III. DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS ¹⁴		(SUITE DES RENSEIGNEMENTS INDICUÉS SUR LA DEUXIÈME FEUILLE)
Catégorie ¹⁵	Identification des documents cités, ¹⁶ avec indication, si nécessaire des passages pertinents ¹⁷	N° des revendications visées ¹⁸
	83/3) 183-86 -----	1-7

ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE RELATIF

A LA DEMANDE INTERNATIONALE NO. PCT/EP 8400436 (SA 8570)

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche international visé ci-dessus. Lesdits membres sont ceux contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du 22/05/85

Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets.

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevets	Date de publication
FR-A- 2515041	29/04/83	GB-A- 2109231	02/06/83
		DE-A- 3238984	05/05/83

Pour tout renseignement concernant cette annexe :
voir Journal Officiel de l'Office européen des brevets, No. 12/82